

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Adriana Kursar

**POVEZANOST HIPOTIREOZE I  
HIPOSALIVACIJE**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2016.

Rad je ostvaren na Zavodu za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta u Zagrebu.

Mentor: izv. prof. dr. sc. Vanja Vučićević Boras, dr. dent. med., specijalist oralne patologije, Zavod za oralnu medicinu, Stomatološki fakultet u Zagrebu.

Lektor hrvatskog jezika:      Katija Alerić, prof. hrvatskog jezika

Put sv. Josipa 57, 21217 Kaštel Štafilić

091 2545 422

Lektor engleskog jezika:      Nikolina Vukman, prof. engleskog jezika

Dr. F. Tuđmana 18, 21220 Trogir

091 577 4915

Rad sadrži:    19 stranica

2 slike

1 CD

*Zahvaljujem se mentorici izv. prof. dr. sc. Vanji Vučićević Boras na stručnoj pomoći  
tijekom pisanja rada.*

*Za moju obitelj i prijatelje*

*Tko god zadrži sposobnost da vidi ljepotu, nikada neće ostariti...*

*Franz Kafka*

## **SADRŽAJ**

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>2. SVRHA RADA .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Kvalitativne i kvantitativne promjene u slini kod osoba s tireoidnom disfunkcijom .....</b>	<b>6</b>
<b>4. Povećana prevalencija antitijela na tireoidnu peroksidazu kod sicca sindroma.....</b>	<b>7</b>
<b>5. Povezanost između suhoće očiju i usta, labijalnog i ukupnog protoka sline, sistemskih bolesti i lijekova kod starijih ljudi .....</b>	<b>8</b>
<b>6. Smanjena funkcija žlijezda slinovnica kod pacijenata s autoimunim tireoiditisom .....</b>	<b>10</b>
<b>7. Objektivni dokazi smanjene salivarne funkcije u pacijenata s autoimunim tireoiditisom (kronični tireoiditis, Hashimotov tireoiditis) .....</b>	<b>11</b>
<b>8. Evaluacija kserostomije i protoka sline kod Hashimotovog tireoiditisa .....</b>	<b>12</b>
<b>9. RASPRAVA.....</b>	<b>13</b>
<b>10. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>14</b>
<b>11. SAŽETAK.....</b>	<b>15</b>
<b>12. SUMMARY .....</b>	<b>16</b>
<b>13. LITERATURA .....</b>	<b>17</b>
<b>14. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>19</b>

## OZNAKE I KRATICE

ACE inhibitori	inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima
HT	Hashimotov tireoiditis
INR	(engl. International Normalized Ratio) standardizirano protrombinsko vrijeme
LS	(engl. Labial Saliva) nestimulirani labijalni protok sline
PV	protrombinsko vrijeme
SWS	(engl. Stimulated Whole Saliva) stimulirani ukupni protok sline
UWS	(engl. Unstimulated Whole Saliva) nestimulirani ukupni protok sline

## 1. UVOD

Štitna žlijezda glavni je regulator metabolizma i utječe na sve tjelesne funkcije. Tireoidna disfunkcija drugi je najčešći žljezdani poremećaj endokrinog sustava koji može imati i utjecaj na usnu šupljinu, bilo da se radi o povećanom ili smanjenom lučenju hormona. Endokrinolog mora biti upoznat s oralnim manifestacijama tireoidne disfunkcije prije započinjanja liječenja. Pacijenti s tireoidnom disfunkcijom, kao i oni u liječničkom tretmanu, trebaju dobru procjenu rizika prije započinjanja dentalnog liječenja. Također je potrebno obostrano konzultiranje endokrinologa i doktora dentalne medicine u svrhu što boljeg dentalnog liječenja (1).

Oko 5% žena ima poremećaj u radu štitne žlijezde te se smatra da 15% opće populacije ima poremećaje u anatomiji štitne žlijezde prilikom kliničkog pregleda. Neki autori smatraju da je učestalost poremećaja u radu štitnjače čak i dvostruko veća (1).

Hipotireoza se definira kao smanjeno lučenje odnosno proizvodnja hormona štitnjače. Uzrokovana je kroničnim tireoiditisom (Hashimotova bolest), radioaktivnim jodom, kirurškim zahvatima i lijekovima poput litija i amjodarona. Smanjeno lučenje hormona dovodi do usporenog metabolizma, povećanja tjelesne težine, netolerancije na hladno, letargije, suhe i hladne kože, natečenosti lica i kapaka. Tlak je uglavnom u fiziološkim granicama, dok otkucaji srca nisu (1).

U osoba koje dugo vremena boluju od neliječene hipotireoze postoji sklonost neodgovarajućoj hemostazi, infekcijama, kardiovaskularnim bolestima, te međusobnoj interakciji s lijekovima. U novije vrijeme pokazalo se kako ekspozicija kirurškom antiseptiku koji sadrži jod (poput povidon jodida, Betadine) može pojačati sklonost nastanku tireoiditisa odnosno hipotireoze, pogotovo u bolesnika koji imaju tireoidna protutijela odnosno sklonost autoimunim reakcijama (1).

Osobe koje pate od hipotireoze mogu imati pojačanu sklonost infekcijama uslijed zakašnjelog cijeljenja rana zbog smanjene metaboličke aktivnosti u fibroblastima. Otežano cijeljenje rana može biti povezano sa sklonošću infekciji uslijed prolongirane ekspozicije tkiva patogenim mikroorganizmima, iako se ne smatra da su pacijenti s hipotireozom inače imunokompromitirani (1).

Osobe oboljele od hipotireoze sklone su kardiovaskularnim bolestima uslijed ateroskleroze koja nastaje kao posljedica povišenih masnoća u krvi posebice lipoproteina niske gustoće. Ukoliko postoji problem sa zaliscima, ovi pacijenti trebaju dobiti antibiotsku profilaksu (1).

Navedeni pacijenti osjetljivi su na depresore središnjeg živčanog sustava i barbiturate tako da je potreban oprez pri uzimanju ovih lijekova. Interakcije l-tiroksina s drugim lijekovima odnose se na pojačani metabolizam fenitoina, rifampicina i karbamazepina kao i otežanu resorpciju željezovog sulfata, sukralfata i aluminij hidroksida. Pri uzimanju l-tiroksina pojačava se učinak varfarina, a zbog njegova glukoneogenetskog učinka mora se povećati doza oralnih hipoglikemika. Zajedničko uzimanje tricikličkih antidepresiva povećava razinu l-tiroksina. Mudro je u bolesnika koji uzimaju oralne antikoagulanse i nadomjesnu terapiju hormonima

štitnjače napraviti testove koagulacije, odnosno protrombinsko vrijeme (PV) i standardizirano protrombinsko vrijeme (INR) (1).

Hipotireoza u djece karakterizirana je debelim usnama, makroglosijom, malokluzijom i kasnim nicanjem zubi (1).

Najčešće oralne manifestacije hipotireoze su makroglosija, dizgeuzija, kasno nicanje zubi, loše parodontno zdravlje, promijenjena morfologija zubi i odgođeno cijeljenje rana (1).

Hiposalivacija označava objektivno smanjeno lučenje sline (slika 1) (2).



Slika 1. Posljedice smanjenog lučenja sline zbog uzimanja velikog broja lijekova s antikolinergičnim djelovanjem. Suha sluznica usana, kserostomija, kamenac, zubni plak i karijes korijena rezultat su nedostatnog lučenja sline. Preuzeto: (4)



Pri dijagnosticiranju hiposalivacije najčešće se koristi sijalometrijsko ispitivanje, iako nije specifično (slika 2). To je kvantitativna metoda koja se mjeri u jedinici vremena (tijekom jedne minute). Normalna količina sline je 0,5 ml/min, količina od 0,2 do 0,4 ml/min upućuje na oligosijaliju, a količina manja od 0,2 ml/min na hiposalivaciju. Metodom skupljanja sline u podjezičnom području tijekom 5 minuta mjerimo količinu nestimulirane sline (2).



Slika 2. Sijalometrija. Preuzeto: (3)

Kserostomija je subjektivan osjećaj suhoće usta i predstavlja simptom, a ne zasebnu bolest (4).

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog rada je ustanoviti postoji li povezanost između hipotireoze i hiposalivacije. Pretražen je Pubmed u zadnjih 15 godina kako bi se pokušalo ustanoviti postoji li povezanost između hiposalivacije i hipotireoze, te je šest postojećih radova na Pubmedu uključeno u ovu analizu.

### **3. Kvalitativne i kvantitativne promjene u slini kod osoba sa tireoidnom disfunkcijom**

Istraživanja na životinjama pokazala su da tireoidna disfunkcija utječe na salivarnu funkciju, dok istraživanja na ljudima to nisu potvrdila (5).

Provedeno je longitudinalno istraživanje na 153 pacijenta s hipotireozom (n=107) i hipertireozom (n=46) između 18 i 45 godina. 86% pacijenata bilo je ženskog roda i 13% od njih su imale hiposalivaciju. Prema ovom istraživanju tireoidna disfunkcija ima utjecaj na salivarnu funkciju (5).

#### **4. Povećana prevalencija antitijela na tireoidnu peroksidazu kod sicca sindroma**

Provedeno je retrospektivno istraživanje na 27 pacijenata sa sicca sindromom, te je 57 pacijenata sa Sjögrenovim sindromom služilo kao kontrola. Sicca simptomi i muskuloskeletna bol bili su najčešći simptomi kod pacijenata sa sicca sindromom. Nađen je i povećani titar antitijela na tireoidnu peroksidazu, 59,2% kod pacijenata sa sicca sindromom, a 20,4% kod pacijenata sa Sjögrenovim sindromom. Histološki, biopsijom malih žlijezda slinovnica ustanovljena je blaga upalna infiltracija intersticijalnog tkiva sa perivaskularnom distribucijom. Rezultati ovog istraživanja nalažu testiranje na tireoidna antitijela kod pacijenata sa sicca sindromom (6).

## **5. Povezanost između suhoće očiju i usta, labijalnog i ukupnog protoka sline, sistemskih bolesti i lijekova kod starijih ljudi**

Simptomi suhoće usta i očiju, sistemske bolesti, upotreba lijekova, konzumacija duhana i alkohola su registrirani, te su provedena mjerenja nestimuliranog labijalnog protoka sline (LS), stimuliranog (SWS) i nestimuliranog ukupnog protoka sline (UWS) na uzorku od 668 pacijenata u dobi od 65 do 95 godina (7).

Prisutnost suhoće očiju (11%) i usta (12%) pozitivno je korelirala i javlja se češće kod osoba ženskog roda, ali nije bila povezana s godinama. Suhoća usta bila je povezana s niskim UWS, SWS i LS, a suhoća očiju s niskim UWS i SWS. Samo 4 osobe u zdravoj podgrupi, koje ne koriste lijekove, prijavile su suhoću usta i očiju. Broj pacijenata sa sistemskim bolestima i na medikamentnoj terapiji bio je veći u osoba starije dobi, isti su imali simptome suhoće očiju i usta, te niski UWS, SWS i LS. U prosjeku, žene starije dobi imale su više sistemskih bolesti, uzimale su više lijekova, imale simptome suhoće očiju i usta te niski SWS, UWS i LS. Veća prevalencija suhoće usta nađena je kod metaboličkih, neuroloških i bolesti dišnog sustava, uzimanja nadomjesne terapije tireoidnim hormonima, glukokortikoida, psiholeptika/psihoanaleptika, antineoplastičnih lijekova, inhibitora protonske pumpe, antidijabetika, kinina i bisfosfonata. Suhoća očiju posebno je bila povezana s neurološkim bolestima i u osoba koje uzimaju psiholeptike/psihoanaleptike. Uzimanje magnezijevog hidroksida, antitrombotika, tijazida, beta blokatora,

blokatora kalcijevih kanala, ACE inhibitora, statina, glukozamina, paracetamola/opioida povezana je sa suhoćom očiju i usta (7).

Zaključak je ovog istraživanja da je u starijih ljudi suhoća usta i očiju povezana s niskim salivarnim protokom sline, velikim brojem sistemskih bolesti i uzimanjem raznih medikamenata, ali ne sa spolom i godinama, niti s konzumacijom duhana i alkohola (7).

## **6. Smanjena funkcija žlijezda slinovnica kod pacijenata s autoimunim tireoiditisom**

Kod ovog istraživanja korišten je test scintigrafije kod pacijenata s autoimunim tireoiditisom, te su uključene kontrole po godinama i spolu (8).

Kod 120 pacijenata s autoimunim tireoiditisom i 36 zdravih osoba koje su bile uključene u istraživanje napravljena je scintigrafija. Svih 120 pacijenata imalo je dobru kontrolu šećera u krvi. Nitko nije imao autonomnu neuropatiju. Pacijenti su podijeljeni u dvije grupe: 60 pacijenata s kserostomijom i 60 bez kserostomije. Lučenje sline stimulirano je jednom tabletom askorbinske kiseline od 200 mg peroralno 15 minuta nakon injekcije kontrasta. Nakon toga izračunata je maksimalna ekskrecija četiriju velikih slinovnica.

Rezultati su pokazali smanjenu salivarnu funkciju u pacijenata s autoimunim tireoiditisom, pogotovo u onoj grupi pacijenata s kserostomijom (8).

## **7. Objektivni dokazi smanjene salivarne funkcije u pacijenata s autoimunim tireoiditisom (kronični tireoiditis, Hashimotov tireoiditis)**

Smanjen salivarni protok nađen je u osoba sa Sjögrenovim sindromom. Histopatološki, limfocitna infiltracija salivarnih žlijezda u Sjögrenovom sindromu slična je onoj u tireoidnim žlijezdama kod autoimunog tireoiditisa. Da bi se dokazala ova hipoteza, salivarna je funkcija mjerena kvantitativnom metodom, scintigrafijom, u pacijenata s autoimunim tireoiditisom i u zdravih osoba, tzv. zdravih kontrola odgovarajućeg spola i godina. U istraživanje je uključeno 40 pacijenata s poviješću bolesti autoimunog tireoiditisa dulje od 10 godina i 61 zdrava kontrola. Svih 40 pacijenata imalo je dobru razinu šećera u krvi i nisu imali autonomnu neuropatiju. Podijeljeni su u dvije grupe: 20 s kserostomijom i 20 bez kserostomije. Kontrolne jedinice također su podijeljene u dvije grupe: 36 bez kserostomije i 25 s kserostomijom. Ekskrecija sline stimulirana je jednom tabletom askorbinske kiseline od 200 mg peroralno 15 minuta nakon injiciranja kontrasta (9).

Rezultati su pokazali da je smanjena salivarna funkcija značajno izraženija u skupini pacijenata s kserostomijom (9).



## **8. Evaluacija kserostomije i protoka sline kod Hashimotovog tireoiditisa**

Agha-Hosseini i sur. (10) proveli su istraživanje na 40 pacijenata sa HT-om koji nemaju Sjögrenov sindrom, te na zdravim kontrolnim skupinama istog spola, starosti i indeksa tjelesne mase. Upitnik je korišten za dijagnozu kserostomije, a količina izlučene sline mjerena je sijalometrijom između 8:00 i 9:00 sati ujutro, dva sata nakon uzimanja jela. Rezultati pokazuju da je kserostomija značajno izraženija kod pacijenata s HT-om. Nestimulirana slina značajno je manja u pacijenata s HT-om, dok je stimulirana slina manja, ali ne značajno, što dovodi do zaključka da se kserostomija može ublažiti stimuliranjem sline u oboljelih od HT-a. Mehanizam inhibicije sekretornog procesa nije još dovoljno istražen, ali zadnja istraživanja pokazuju da su za to odgovorni citokini koji se luče u osoba s HT-om. Oni narušavaju integritet čvrstih spojeva i remete transport vode u stanicama. U osoba na nadomjesnoj hormonalnoj terapiji protok sline se normalizira (10).

## 9. RASPRAVA

Muralidharan i sur. (5) su ustanovili da tireoidna disfunkcija ima utjecaj na salivarnu funkciju.

Mavragani i sur. (6) nalažu testiranje na tireoidna antitijela kod pacijenata sa sicca sindromom jer je pronađen povišeni titar navedenih antitijela u tih pacijenata.

Smidt i sur. (7) došli su do zaključka da je u starijih ljudi suhoća usta i očiju povezana s niskim salivarnim protokom sline, velikim brojem sistemskih bolesti i uzimanjem raznih medikamenata, ali ne sa spolom i godinama, niti s konzumacijom duhana i alkohola.

Chang i sur. (8) su ustanovili smanjenu salivarnu funkciju u pacijenata s autoimunim tireoiditisom, pogotovo u pacijenata s kserostomijom.

Changlai i sur. (9) su također ustanovili da je smanjena salivarna funkcija nađena kod pacijenata s autoimunim tireoiditisom/HT-om značajno izraženija u skupini pacijenata koji imaju i kserostomiju.

Agha-Hosseini i sur. (10) proveli su istraživanje u pacijenata sa HT-om koji nemaju Sjögrenov sindrom i uključili su upitnik o kserostomiji. Ustanovili su da je nestimulirana slina značajno manja u pacijenata s HT-om, dok je stimulirana slina manja, ali ne značajno, što dovodi do zaključka da se kserostomija može ublažiti stimuliranjem sline u oboljelih od HT-a.

## **10. ZAKLJUČAK**

Prema navedenim istraživanjima čini se da postoji povezanost između hipotireoze i hiposalivacije, pri čemu se hiposalivacija smanjuje ili nestaje u potpunosti kada pacijenti počnu uzimati nadomjesnu hormonalnu terapiju s hormonima štitnjače.

## 11. SAŽETAK

Štitna žlijezda glavni je regulator metabolizma i utječe na sve tjelesne funkcije. Najčešće oralne manifestacije hipotireoze su makroglosija, dizgeuzija, kasno nicanje zubi, loše parodontalno zdravlje, promijenjena morfologija zubi i odgođeno cijeljenje rana. U svrhu dokazivanja povezanosti hipotireoze i hiposalivacije pretražen je Pubmed u zadnjih 15 godina s ključnim riječima: hipotireoza, hiposalivacija i kserostomija. Nađeno je 6 istraživačkih radova koji su istraživali međusobnu povezanost hiposalivacije, hipotireoze, kserostomije, Sjögrenovog sindroma i Hashimotovog tireoiditisa. Različiti autori su došli do zaključka da postoji hiposalivacija kod osoba oboljelih od hipotireoze/Hashimotovog tireoiditisa koji ne uzimaju nadomjesnu hormonalnu terapiju, te da hiposalivacija nestaje kada pacijenti dobiju nadomjesnu terapiju. U osoba koje uz hipotireozu/Hashimotov tireoiditis imaju i Sjögrenov sindrom/kserostomiju ustanovljena je značajnije smanjena nestimulirana slina nego kod kontrolne skupine, dok stimulirano lučenje sline nije značajnije smanjeno. Zaključak je da pacijenti s neliječenom hipotireozom imaju hiposalivaciju, te da čim počnu uzimati nadomjesnu terapiju s hormonima štitnjače, hiposalivacija prestaje.

## **12. SUMMARY**

### **ASSOCIATION BETWEEN HYPOTHYROIDISM AND HYPOSALIVATION**

The thyroid gland is the main regulator of metabolism and affects all bodily functions. The most common oral manifestations of hypothyroidism are macroglossia, dysgeusia, late teeth sprouting, poor periodontal health, altered teeth morphology and delayed wound healing. For the purpose of proving the association between hypothyroidism and hyposalivation, Pubmed was searched in the last 15 years with the keywords: hypothyroidism, hyposalivation and xerostomia. Six research studies were found that explored the interconnection of hyposalivation, hypothyroidism, xerostomia, Sjögren's syndrome and Hashimoto's thyroiditis. Various authors concluded that hyposalivation exists in people with hypothyroidism/Hashimoto's thyroiditis who do not take hormone replacement therapy and that hyposalivation disappears when patients receive thyroid replacement therapy. Significantly reduced unstimulated salivary flow than in the control group was found in people having hypothyroidism/Hashimoto's thyroiditis along with the Sjögren's syndrome/xerostomia, while stimulated salivary flow is not significantly reduced. We might conclude that patients with untreated hypothyroidism have hyposalivation and when they begin with the replacement therapy with thyroid hormones, the salivary flow rate becomes normal.

### 13. LITERATURA

1. Chandna S, Bathla M. Oral manifestations of thyroid disorders and its management. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(2):S113.
2. Cekić – Arambašin A i sur. *Oralna medicina.* Zagreb: Školska knjiga; 2005.p.52.
3. Navazesh M. How can oral healthcare providers determine if patients have dry mouth? *J Am Dent Assoc.* 2003;134(5):613-8
4. Greenberg M, Glick M. *Burketova oralna medicina: dijagnoza i liječenje.* Zagreb: Medicinska naklada; 2006.p.236.
5. Muralidharan D, Fareed N, Pradeep PV, Margabandhu S, Ramalingam K, Ajith Kumar BV. Qualitative and quantitative changes in saliva among patients with thyroid dysfunction prior to and following the treatment of the dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;115(5):617-23.
6. Mavragani CP, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Increased prevalence of antibodies to thyroid peroxidase in dry eyes and mouth syndrome or sicca asthenia polyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 2009;36(8):1626-30.
7. Smidt D, Torpet LA, Nauntofte B, Heegaard KM, Pedersen AML. Associations between oral and ocular dryness, labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people. *Comm Dent Oral Epidemiol.* 2011;39:276–88.

8. Chang CP, Shiau YC, Wang JJ, Ho ST, Kao CH. Decreased salivary gland function in patients with autoimmune thyroiditis. *Head Neck*. 2003;25(2):132-7.
9. Changlai SP, Chen WK, Chung C, Chiou SM. Objective evidence of decreased salivary function in patients with autoimmune thyroiditis (chronic thyroiditis, Hashimoto's thyroiditis). *Nucl Med Commun*. 2002;23(10):1029-33.
10. Agha-Hosseini F, Shirzad N, Moosavi MS. Evaluation of Xerostomia and salivary flow rate in Hashimoto's Thyroiditis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21(1):e1-5.

## **14. ŽIVOTOPIS**

Adriana Kursar rođena je 1. studenog 1991. godine u Zenici, BiH. U Trogiru je završila osnovnu školu i opću gimnaziju, te osnovnu glazbenu školu. Godine 2010. upisuje Medicinski fakultet u Splitu, gdje završava 2 godine studija dentalne medicine. Tijekom studiranja u Splitu bila je demonstrator na kolegiju morfologija zubi s dentalnom antropologijom. Studij 2012. godine nastavlja u Zagrebu na Stomatološkom fakultetu. Tijekom 2014. godine bila je na studentskoj razmjeni u Ljubljani u Sloveniji. U slobodno vrijeme pjeva u bendovima i u Akademskom zboru Ivan Goran Kovačić. Aktivno se služi engleskim jezikom.